

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT


REC'D 04 SEP 2001

WIPO PCT

### RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

T 15

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 0099372-VEmi		<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/EP00/06230	Date du dépôt international (jour/mois/année) 04/07/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 06/07/1999	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D243/04			
Déposant MERCK PATENT GMBH et al.			
<p>1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.</p> <p>2. Ce RAPPORT comprend 6 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).</p> <p>Ces annexes comprennent 14 feuilles.</p>			
<p>3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorité</li> <li>III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale</li> </ul>			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 14/12/2000		Date d'achèvement du présent rapport 31.08.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fonctionnaire autorisé  Gregoire, A  N° de téléphone +49 89 2399 2994	



**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/EP00/06230

**I. Base du rapport**

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

**Description, pages:**

1-79                      version initiale

**Revendications, N°:**

1-20                      reçue(s) le                      21/06/2001    avec la lettre du                      19/06/2001

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :
- ☐ des revendications,    n<sup>os</sup> :
- ☐ des dessins,              feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/EP00/06230

5. ☒ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*  
**voir feuille séparée**

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 2, 8, 10, 12-17
	Non : Revendications 1, 3-7, 9, 11, 18-20
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-20
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-20
	Non : Revendications

- 2. Citations et explications**  
**voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**

**Concernant le point I**

**Base de l'opinion**

Le rapport d'examen préliminaire international est basé sur les revendications telles que soumises initialement car l'adjonction de renonciations (disclaimers) réalisée dans la revendication 1 ne satisfait pas aux conditions de l'Art. 34 (2) b PCT.

L'utilisation de renonciations est autorisée dans les cas d'anticipation accidentelle de l'état de la technique, c'est à dire pour exclure des composés ou un groupe de composés clairement défini appartenant à un domaine technique différent. Ce n'est pas le cas des composés de D1 qui rapportent la même activité que celle revendiquée dans la présente invention. La partie c) visant à éliminer les composés 4j et 4n de D1 n'est donc pas une modification acceptable par rapport à la version originale de cette demande.

La partie d) ne définit pas les substituants possible des groupes R2 et R3 alors que l'état de la technique correspondant, D3, décrit une liste précise de substituants.

L'attention de l'inventeur est par ailleurs attiré sur le fait que les parties d) et e) excluent des composés de l'état de la technique (D2, D3 et D5) pour lesquels R<sub>5</sub> est un alkyl-aryle, le groupe aryle étant substitué. La définition du groupe R<sub>5</sub> dans la revendication 1 n'indique cependant pas cette possibilité, la substitution des parties aryles mentionnées p. 81 l. 13 se rapportant au groupe Z quand R<sub>5</sub> est - CHA-COZ (l'accolade s'ouvre p. 81 l. 4 et se referme p. 82 l. 23) (Art. 6 PCT).

**Concernant le point V**

**Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1) Il est fait référence aux documents suivants :**

D1: LINDA L. SETESCAK ET AL.: '4-Aryl-4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazepines  
.3. 2-Phenyl and 2-amino analogues as potential antihypertensive agents'  
JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 27, no. 3, - 1984 pages 401-  
404, XP002134185 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US

ISSN: 0022-2623

D2: US-A-3 780 023 (JOHN T. SUH ET AL.) 18 décembre 1973 (1973-12-18)

D3: FR-A-2 540 871 (LIPHA) 17 août 1984 (1984-08-17)

D4: WO 96 05188 A (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.) 22 février 1996  
(1996-02-22)

D5: TIMOTHY JEN ET AL.: 'Amidines. 4. Synthesis of tricyclic guanidines related to 1,2,3,5-tetrahydroimidazo(2,1-b)quinazolin e, a new antihypertensive agent' JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 16, no. 4, - 1973 pages 407-411, XP002134186 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623

## **2) Nouveauté (Art. 33 (1) et (2) PCT) :**

La famille de composés revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle puisqu'elle comprend plusieurs composés décrits dans les documents D1 à D3 et D5. En particulier, on peut citer le composé 4n de D1, les exemples 4-6 de D2, les exemples 11, 13-14, 16, 25, 39 et 43 de D3 et le composé 20 de D5. Leur procédé de préparation et leur utilisation pour la préparation d'un médicament étant également décrits dans ces documents, les revendications 9, 11, 18-19 ne sont pas nouvelles.

Seules les revendications 2, 8, 10, 12-17 décrivant de nouveaux composés et leurs préparations sont nouvelles et satisfont aux conditions de l'art. 33 (2) PCT.

## **3) Activité inventive (Art. 33 (1) et (3) PCT) :**

Le problème technique soulevé par la présente demande est la mise à disposition de nouveaux composés actifs pour le traitement de dyslipidémies, de l'athérosclérose, du diabète et de ses complications. D1 et D4 décrivent des composés structurellement proches ayant l'activité désirée, D1 est considéré comme l'état de la technique le plus proche. Les nouveaux composés de la présente invention se distinguent par la définition du groupe X-R<sub>5</sub>. La modification de cette position n'apparaît pas comme évidente pour l'homme de métier, néanmoins il n'est pas scientifiquement concevable que tous les composés englobés dans cette définition aient l'activité désirée. L'utilisation de définitions en cascades pour R<sub>5</sub> conduit à des macromolécules pouvant par exemple présenter

plusieurs groupes pharmacophores ne possédant plus l'activité recherchée. Par ailleurs, étant donné que des données biologiques ne sont présentées que pour un seul composé (exemple 4), le seul problème technique résolu par la demande actuelle est la mise à disposition de nouveaux composés chimiques. Ceci ne peut être considéré comme inventif puisque n'importe quel composé résout ce problème.

L'ensemble de la présente demande ne remplit pas les conditions de l'Art. 33 (3) PCT.

**Concernant le point VIII**

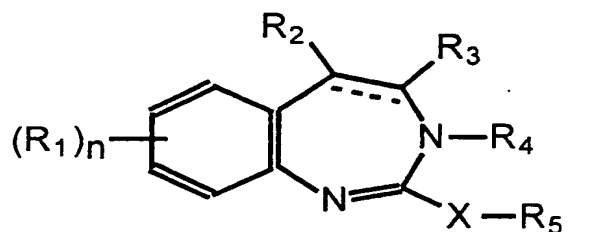
**Observations relatives à la demande internationale**

L'étendue de la protection couverte par les termes "hétérocycles, hétéroaryles" mentionnés dans les revendications n'est pas claire. Ils doivent être définis de façon plus spécifique en utilisant les données figurant dans la description indiquant notamment la nature des hétéroatomes concernés (Art. 6 PCT).

La revendication 20 apparaît dépendante de la revendication 1. Elle doit donc s'y référer clairement, ce qui n'est pas le cas actuellement (Art. 6, Règle 13.4, directives III-3.4 PCT).

## REVENDICATIONS

1. Dérivé de benzodiazépine de formule I :



dans laquelle

10 les pointillés indiquent la présence éventuelle d'une double liaison ;

R<sub>1</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro, hydroxy ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle (éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro ou hydroxy) ;

15 n représente 0, 1, 2, 3 ou 4 ;


R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre hydrogène ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle éventuellement halogéné ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alcoxy ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; hétéroaryle ; hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryloxy ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy ; hétéroaryloxy ; ou hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy ; dans  
20 lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement halogéné, nitro et hydroxy ;

R<sub>4</sub> représente hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, ledit groupe aryle étant éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement  
25 halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement halogéné, nitro ou hydroxy ;

X représente S, O ou -NT où T représente un atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylcarbonyle ;

R<sub>5</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalcényl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle  
30 ; hétéroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par oxo et éventuellement condensé à (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, l'ensemble étant

éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; un groupe  $-\text{CH}_2-\text{CR}_a=\text{CR}_b\text{R}_c$  (dans lequel  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  et  $\text{R}_c$  sont indépendamment choisis parmi  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ alkyle,  $(\text{C}_2-\text{C}_{18})$ alcényle, hydrogène et  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryle) ; un groupe  $-\text{CHA}-\text{CO}-\text{Z}$  {où Z représente  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ alkyle éventuellement halogéné ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ alcoxy éventuellement halogéné ;  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ cycloalkyle ;  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ cycloalkyle éventuellement substitué par oxo et éventuellement condensé à  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryle ;  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_{18})$ alkyle ;  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryl- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl-amino- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle où alkyle est éventuellement substitué par  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle ;  $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aryle ;  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryle condensé à un hétérocycle insaturé éventuellement substitué par oxo ; ou hétéroaryle ;

les parties aryle, hétérocycle, cycloalkyle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène ; hydroxy ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle éventuellement halogéné ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxy éventuellement halogéné ; nitro ; cyano ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylènedioxy ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylène ; carboxy- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle ;  $(\text{C}_2-\text{C}_{12})$ alcényloxy ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylsulfonyloxy éventuellement halogéné ; cyano- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle ;  $-\text{Cy}-\text{alk}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{Ar}$  où alk représente  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle, Cy représente  $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous et Ar représente  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ;  $-\text{alk}-\text{Cy}$  où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxy ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxycarbonyl- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkyle ; hétérocycle saturé éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylcarbonyloxy ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylcarbonylamino ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylthio éventuellement halogéné ;  $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alkylcarbonyloxy- $(\text{C}_1-\text{C}_{12})$ alcoxy ; un groupe de formule :  $-(\text{CH}_2)_p$  

30

dans lequel  $p = 0, 1, 2, 3, 4$  et où St est  $(\text{C}_6-\text{C}_{18})$ aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ;  $(\text{C}_1-$



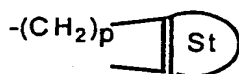
C<sub>12</sub>)alcoxycarbonyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylthio éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; -Cy-CO-O-alk où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus ; -alk-Cy-  
5 alk'-NH-CO-alk" où alk et Cy sont tels que définis ci-dessus, alk' et alk" représentent indépendamment l'un de l'autre (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; -NR<sup>o</sup>-CO-alk'-Het où alk' est tel que défini ci-dessus, R<sup>o</sup> représente H ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle et Het représente hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; di(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxyphosphoryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; ou  
10 (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryloxy éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle condensé à un hétérocycle insaturé éventuellement substitué sur la partie hétérocycle par oxo, l'ensemble étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement  
15 substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylsulfonyl éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle dans lequel aryle est éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-  
20 dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)arylcarbonyl éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; et

A représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle } ;

ou bien R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- dans lequel CR<sub>6</sub>  
25 est relié à X et dans lequel :

R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)cycloalkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ; carboxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy-carbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; hétéroaryle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; et hétéroaryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ; dans  
30 lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy, hydroxy, nitro, halogène ou di(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxyphosphoryl(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ;

15



20

ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; hétérocycle saturé éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ; (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants Su tels que définis ci-dessous ;

5 Su est choisi parmi hydroxy, halogène, cyano, nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement halogéné et (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement halogéné ;

ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble une chaîne alkylène en C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> éventuellement interrompue par un atome d'azote lequel est éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle , le  
10 cycle formé par CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub> étant éventuellement condensé à (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle (les parties aryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, nitro, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyle éventuellement halogéné ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alcoxy éventuellement halogéné) ;

et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec des acides ou des bases,

15 étant entendu que les composés répondent à l'une des définitions (a) à (e) suivantes sont exclus du cadre de l'invention:

(a) X = S ; n = 0 ; R<sub>2</sub> représente méthyle et R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ; R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>- dans lequel CR<sub>6</sub> est relié à X, R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble une chaîne -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- ou bien

20 R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe propyle et R<sub>7</sub> est un groupe phényle éventuellement substitué par -OCH<sub>3</sub> ou un groupe hydroxy ;

(b) n = 0 ou 2 ; X = S ; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H ; R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub> ;

(c) n = 0 ; R<sub>2</sub> = H ; R<sub>3</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; R<sub>4</sub> = H ou CH<sub>3</sub> ; X = S ; R<sub>5</sub> = CH<sub>3</sub> ;

(d) n = 0 ou 1 ; R<sub>2</sub> = phényle éventuellement substitué ; R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H ; X = NT ;

25 T = H ou CH<sub>3</sub> ; R<sub>5</sub> représente benzyle éventuellement substitué, CH<sub>3</sub> ou phénéthyle ;

(e) n = 0 ; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = H ; X = NH ; R<sub>5</sub> représente benzyle, phénéthyle, hydroxyéthyle ou 3,4-diméthoxyphénéthyle.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que X représente

30 -NT où T est tel que défini à la revendication 1 et R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> forment ensemble -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>.

3. Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que  $R_3$  représente un atome d'hydrogène.

4. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que  $R_2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe  $(C_6-C_{10})$ aryle éventuellement substitué par halogène,  $(C_1-C_6)$ alcoxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement halogéné, nitro et hydroxy.

5. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que  $n$  est 0 ou 1 et  $R_1$  représente un atome d'halogène.

6. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 5, caractérisé en ce que  $X$  représente S ;

$R_4$  représente un atome d'hydrogène ;

$R_5$  représente  $(C_1-C_6)$ alkyle ; hydroxy $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $(C_5-C_8)$ cycloalcényle- $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou isoxazolyle- $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs  $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $-CH_2-CR_a=CR_bR_c$  où  $R_a$  est un atome d'hydrogène,  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_6-C_{10})$ aryle,  $R_b$  est  $(C_1-C_6)$ alkyle ou un atome d'hydrogène et  $R_c$  représente un atome d'hydrogène ou  $(C_2-C_{10})$ alcényle ; un groupe  $-CH_2-CO-Z$  où  $Z$  représente  $(C_1-C_{10})$ alkyle,  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle, hétéroaryle de 5 à 6 chaînons ou  $(C_6-C_{10})$ aryle éventuellement condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons ; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ alcoxy, nitro ou  $(C_6-C_{10})$ aryle (éventuellement substitué par halogène,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement halogéné,  $(C_1-C_6)$ alcoxy éventuellement halogéné ou nitro) ;

ou bien  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le groupe  $-CR_6=CR_7-$  dans lequel

$R_6$  représente un atome d'hydrogène,  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_6-C_{10})$ aryle (éventuellement substitué par halogène, hydroxy, nitro,  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_1-C_6)$ alcoxy), carboxy- $(C_1-C_6)$ alkyle, ou bien  $(C_1-C_6)$ alcoxycarbonyl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; et

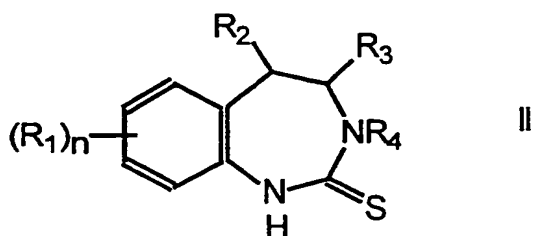
$R_7$  représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; di $(C_1-C_6)$ alkylamino $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $(C_1-C_{10})$ alkyle ;  $(C_1-C_6)$ alcoxycarbonyl ;  $(C_6-C_{10})$ aryle ; hétéroaryle ;  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par  $(C_1-C_6)$ alcoxycarbonyl, halogène, hydroxy,  $(C_1-$

$C_6$ )alkyle, ( $C_6-C_{10}$ )aryle, (ce dernier étant éventuellement substitué par halogène, ( $C_1-C_6$ )alkyle éventuellement halogéné, ( $C_1-C_6$ )alcoxy ou nitro) ou ( $C_6-C_{10}$ )aryle condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S ; ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble une chaîne alkylène interrompue par un atome d'azote éventuellement substitué par ( $C_6-C_{10}$ )aryl-( $C_1-C_6$ )alkyle dans lequel la partie aryle est éventuellement substituée par halogène, ( $C_1-C_6$ )alkyle éventuellement halogéné, ( $C_1-C_6$ )alcoxy, hydroxy ou nitro.

7. Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que X représente -NT ; et  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le groupe  $-CR_6=CR_7-$  dans lequel  $R_6$  représente un atome d'hydrogène et  $R_7$  représente hydroxyle ou ( $C_6-C_{10}$ )aryle éventuellement substitué par halogène, nitro, hydroxy, ( $C_1-C_6$ )alkyle éventuellement halogéné ou ( $C_1-C_6$ )alcoxy.

8. Composé selon la revendication 1, choisi parmi les :  
 3-(biphényl-4-yl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ;  
 3-(2-furyl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ;  
 3-[4-(éthoxy-carbonyl)phényl]-5,6-dihydrothiazolo-[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ;  
 1-(2-furyl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)éthanone ;  
 1-(biphényl-4-yl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)-éthanone ;  
 3-(biphényl-3-yl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ;  
 1-(3,4-dihydroxyphényl)-2-(4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazépine-2-ylsulfamyl)éthanone ;  
 3-(3,4-dihydroxyphényl)-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine ; et  
 3-(biphényl-4-yl)-7-chloro-5,6-dihydrothiazolo[2,3-b]-1,3-benzodiazépine.

9. Procédé pour la préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1 dans laquelle X représente S ; et  $R_4$  et  $R_5$  ne forment pas ensemble  $-CR_6=CR_7-$ , comprenant la réaction d'une thione de formule II :



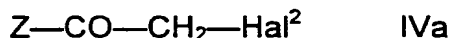
dans laquelle :

- 5  $R_1$ ,  $n$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  et  $R_4$  sont tels que définis à la revendication 1 avec un dérivé halogéné de formule III :



- dans laquelle  $R_5$  est tel que défini à la revendication 1 et  $\text{Hal}^1$  est un atome d'halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylsulfonyl éventuellement halogéné ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arylsulfonyl éventuellement substitué dans la partie aryle par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle.

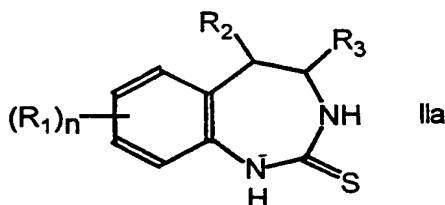
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on fait réagir la thione de formule II avec une  $\alpha$ -halogénocétone de formule IVa :



- où Z est tel que défini à la revendication 1 et  $\text{Hal}^2$  est un atome d'halogène, de façon à obtenir les composés correspondants de formule I dans laquelle  $R_5$  représente -CH<sub>2</sub>-CO-Z.

11. Procédé selon la revendication 9 ou la revendication 10, comprenant en outre l'alkylation d'un composé de formule I obtenu selon le procédé de la revendication 9 ou de la revendication 10 dans lequel  $R_4$  représente un atome d'hydrogène au moyen d'un agent d'alkylation approprié, de façon à obtenir le composé correspondant de formule I dans lequel  $R_4$  représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle.

12. Procédé pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1, dans laquelle X représente S et  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le groupe -CR<sub>6</sub>=CR<sub>7</sub>-, comprenant la réaction d'une thione de formule IIa :



dans laquelle  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 1 avec une  $\alpha$ -halogénocétone de formule IVb :

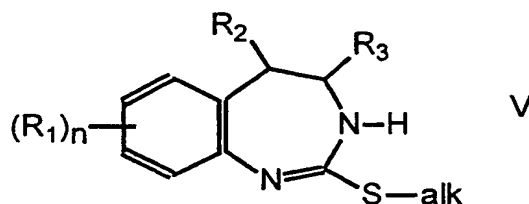


5 dans laquelle  $R_6$  et  $R_7$  sont tels que définis à la revendication 1, et  $\text{Hal}^3$  représente un atome d'halogène, dans un acide carboxylique aliphatique en  $\text{C}_2\text{-C}_6$  à une température comprise entre 90 et 130° C.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'acide carboxylique aliphatique est l'acide acétique.

10 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 13, caractérisé en ce que la température est maintenue entre 100 et 125° C.

15 15. Procédé pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 dans laquelle X représente -NH,  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le groupe - $\text{CR}_6=\text{CR}_7$ -, et  $R_7$  n'est pas hydroxy, comprenant la réaction d'un sulfure de formule V :



20

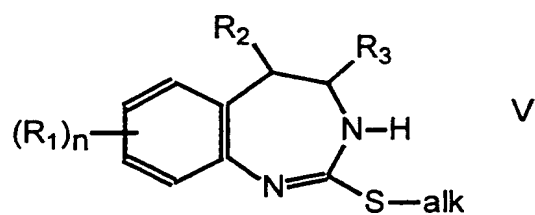
25 dans laquelle  $n$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont tels que définis à la revendication 1,  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le groupe - $\text{CR}_6=\text{CR}_7$ -, et alk représente  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyle, avec un dérivé protégé de la cétone de formule VI :



30 dans lequel le groupe carbonyle est protégé par un groupement protecteur labile en milieu acide,  $R_6$  et  $R_7$  étant tels que définis à la revendication 1, puis le traitement par un acide du composé résultant.

16. Procédé pour la préparation de composés de formule I selon la revendication 1 dans laquelle X représente -NT où T n'est pas un atome

d'hydrogène,  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le groupe  $-CR_6=CR_7$ , et  $R_7$  représente hydroxy, comprenant la réaction d'un sulfure de formule V :





dans laquelle n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis à la revendication 1, et alk représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,

avec un dérivé de formule VIII :



VIII

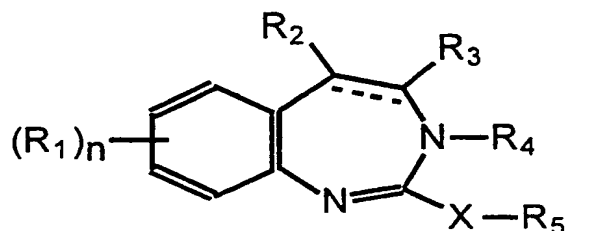
- 5 dans laquelle T et R<sub>6</sub> sont tels que définis à la revendication 1 et Y est un groupe partant, à une température comprise entre 50 et 150° C, de préférence à une température comprise entre 60 et 100° C.

17. Procédé selon la revendication 15 comprenant en outre la réaction du composé obtenu par mise en oeuvre du procédé de la revendication 15, avec un  
10 réactif halogéné de formule Hal-T où T représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle et Hal est un atome d'halogène, en présence d'une base, de façon à synthétiser le composé correspondant de formule I dans lequel T représente (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle.

18. Composition pharmaceutique contenant une quantité efficace d'au moins  
15 un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 en association avec au moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

19. Utilisation d'un composé de formule I selon l'une quelconque des revendications 1 à 8 pour la préparation d'un médicament destiné à prévenir ou traiter les dyslipidémies, l'athérosclérose, le diabète et ses complications.

20. Dérivé de benzodiazépine de formule I :



25

dans laquelle

les pointillés indiquent la présence éventuelle d'une double liaison ;

- R<sub>1</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alcoxy  
30 éventuellement halogéné, halogène, nitro, hydroxy ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle (éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, halogène, nitro ou hydroxy) ;

n représente 0, 1, 2, 3 ou 4 ;

R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent indépendamment l'un de l'autre hydrogène ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle éventuellement halogéné ; (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alcoxy ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; hétéroaryle ; hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryloxy ; (C<sub>6</sub>-  
5 C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; hétéroaryloxy ; ou hétéroaryl(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy ; dans  
lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons  
présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et  
S, et, dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont  
éventuellement substituées par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement  
10 halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, nitro et hydroxy ;

R<sub>4</sub> représente hydrogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle, ledit groupe  
aryle étant éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement  
halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, nitro ou hydroxy ;

X représente S, O ou -NT où T représente un atome d'hydrogène, (C<sub>1</sub>-  
15 C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)arylcarbonyle ;

R<sub>5</sub> représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; hydroxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle ; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalcényle-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ;  
isoxazolyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement substitué par (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ; un groupe -  
CH<sub>2</sub>-CR<sub>a</sub>=CR<sub>b</sub>R<sub>c</sub> dans lequel R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> et R<sub>c</sub> sont indépendamment choisis parmi  
20 (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle, (C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>)alcényle, hydrogène et (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle ; un groupe -CH<sub>2</sub>-  
CO-Z où Z représente (C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy-carbonyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl-(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle éventuellement condensé à un hétérocycle aromatique  
ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes  
endocycliques choisis parmi O, N et S ; ou hétéroaryle de 5 à 7 chaînons  
25 présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et  
S ; les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux étant éventuellement  
substituées par halogène, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, nitro, di(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxyphosphoryl(C<sub>1</sub>-  
C<sub>6</sub>)alkyle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryle (éventuellement substitué par halogène, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle  
30 éventuellement halogéné, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy éventuellement halogéné, nitro ou  
hydroxy) ;

ou bien  $R_4$  et  $R_5$  forment ensemble le groupe  $-CR_6=CR_7-$  dans lequel  $CR_6$  est relié à X et dans lequel :

$R_6$  représente un atome d'hydrogène ;  $(C_1-C_{18})$ alkyle ;  $(C_3-C_8)$ cycloalkyle ;  $(C_6-C_{10})$ aryle ; carboxy- $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $(C_1-C_6)$ alcoxy-carbonyl-  
5  $(C_1-C_6)$ alkyle ; hétéroaryle ;  $(C_1-C_6)$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; et hétéroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; dans lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S et dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par  $(C_1-C_6)$ alkyle,  $(C_1-C_6)$ alcoxy, hydroxy, nitro,  
10 halogène ou di $(C_1-C_6)$ alcoxyphosphoryl $(C_1-C_6)$ alkyle ;

$R_7$  représente un atome d'hydrogène ; hydroxy ; di $(C_1-C_6)$ alkylamino $(C_1-C_6)$ alkyle ;  $(C_1-C_{18})$ alkyle ; carboxy ;  $(C_1-C_6)$ alcoxycarbonyle ;  $(C_6-C_{10})$ aryle ; hétéroaryle ;  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; ou hétéroaryl- $(C_1-C_6)$ alkyle ; dans  
15 lesquels hétéroaryle représente un hétérocycle aromatique de 5 à 7 chaînons présentant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S et dans lesquels les parties aryle et hétéroaryle de ces radicaux sont éventuellement substituées par halogène, hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement halogéné,  $(C_1-C_6)$ alcoxy éventuellement halogéné, carboxy,  $(C_1-C_6)$ alcoxycarbonyle, nitro, di $(C_1-C_6)$ alcoxyphosphoryl $(C_1-C_6)$ alkyle, ou  $(C_6-C_{10})$ aryle (celui-ci étant éventuellement substitué par hydroxy, nitro,  $(C_1-C_6)$ alkyle  
20 éventuellement halogéné,  $(C_1-C_6)$ alcoxy éventuellement halogéné ou halogène) ou  $(C_6-C_{10})$ aryle condensé à un hétérocycle aromatique ou insaturé de 5 à 7 chaînons comprenant un, deux ou trois hétéroatomes endocycliques choisis parmi O, N et S ;

25 ou bien  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble une chaîne alkylène en  $C_3-C_6$  éventuellement interrompue par un atome d'azote lequel est éventuellement substitué par  $(C_1-C_6)$ alkyle ou  $(C_6-C_{10})$ aryle ou  $(C_6-C_{10})$ aryl- $(C_1-C_6)$ alkyle , (les parties aryle de ces radicaux étant éventuellement substituées par halogène, nitro, hydroxy,  $(C_1-C_6)$ alkyle éventuellement halogéné ou  $(C_1-C_6)$ alcoxy  
30 éventuellement halogéné) ;

à l'exclusion des composés de formule I dans laquelle  $X = S$  ;  $n = 0$  ;  $R_2$  représente méthyle et  $R_3$  représente un atome d'hydrogène ;  $R_4$  et  $R_5$  forment

ensemble le groupe  $-CR_6=CR_7-$  dans lequel  $CR_6$  est relié à X,  $R_6$  et  $R_7$  forment ensemble une chaîne  $-(CH_2)_3-$  ou  $-(CH_2)_4-$  ou bien  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe propyle et  $R_7$  est un groupe phényle éventuellement substitué par  $-OCH_3$  ou un groupe hydroxy ;

5 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables avec des acides ou des bases.

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 0099372-VEmi	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/06230	International filing date (day/month/year) 04 July 2000 (04.07.00)	Priority date (day/month/year) 06 July 1999 (06.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 243/04, A61K 31/55, C07D 487/04, 513/04, 401/12, 405/12, 413/12, 513/14, 409/12, C07D 487/04, 243/00, 277/00, 277/00, 243/00		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of <u>14</u> sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 14 December 2000 (14.12.00)	Date of completion of this report 31 August 2001 (31.08.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/06230

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-79 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_ 1-20 \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_ 19 June 2001 (19.06.2001)
- ☐ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

This preliminary examination report is based on the claims as initially filed, because the disclaimers added to Claim 1 do not meet the requirements of PCT Article 34(2)(b).

The use of disclaimers is acceptable in the case of accidental anticipation by prior art, that is to exclude compounds or a clearly defined group of compounds belonging to a different technical field. This does not apply to the compounds of D1, which concern the same activity as that of the present invention. Consequently, paragraph (c), which is intended to exclude compounds 4j and 4n of D1, is not an acceptable amendment of the original version of this application.

Paragraph (d) does not define the possible substituents of groups R2 and R3, whereas the corresponding prior art, D3, describes a precise list of substituents.

The inventor should also note that paragraphs (d) and (e) exclude compounds known from prior art (D2, D3 and D5) in which R<sub>5</sub> is an alkyl aryl and the aryl group is substituted. However, the definition of R<sub>5</sub> in Claim 1 does not indicate that possibility, because the substitution of the aryl parts mentioned on page 81, line 13, concerns the Z group when R<sub>5</sub> is -CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub> (the corresponding list of possibilities begins on page 81, line 4, and ends on page 82, line 23) (PCT Article 6).

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement****1. Statement**

Novelty (N)	Claims	2, 8, 10, 12-17	YES
	Claims	1, 3-7, 9, 11, 18-20	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-20	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-20	YES
	Claims		NO

**2. Citations and explanations****1) The following documents are referred to:**

- D1: LINDA L. SETESCAK ET AL.: "4-Aryl-4,5-dihydro-3H-1,3-benzodiazepines .3. 2-Phenyl and 2-amino analogues as potential antihypertensive agents", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 27, N° 3, 1984, pages 401-404, XP002134185, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, ISSN: 0022-2623
- D2: US-A-3 780 023 (JOHN T. SUH ET AL.) 18 December 1973 (1973-12-18)
- D3: FR-A-2 540 871 (LIPHA) 17 August 1984 (1984-08-17)
- D4: WO-A-96/05188 (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.) 22 February 1996 (1996-02-22)
- D5: TIMOTHY JEN ET AL.: "Amidines. 4. Synthesis of tricyclic guanidines related to 1, 2, 3, 5-tetrahydroimidazo(2,1-b)quinazoline, a new antihypertensive agent", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Vol. 16, N° 4, 1973, pages 407-411, XP002134186, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, ISSN: 0022-2623.

**2) Novelty (PCT Article 33(1) and (2))**

The claimed family of compounds cannot be considered to



be novel, since it includes several compounds which are described in D1-D3 and in D5. This applies, in particular, to compound 4n of D1, to Examples 4-6 of D2, to Examples 11, 13-14, 16, 25, 39 and 43 of D3, and to compound 20 of D5. Since their preparation method and their use in preparing a drug are likewise described in these documents, Claims 9, 11 and 18-19 are not novel.

Claims 2, 8, 10 and 12-17, which describe new compounds and the preparation thereof, are the only claims which are novel and satisfy the requirements of PCT Article 33(2).

### 3) Inventive Step (PCT Article 33(3))

The technical problem addressed by the present application is that of providing new active compounds for the treatment of dyslipidemia, atherosclerosis, diabetes and its complications. D1 and D4 describe structurally similar compounds displaying the desired activity, and D1 is considered to represent the closest prior art. The new compounds of the present invention are distinguished by the definition of the group X-R<sub>5</sub>. The modification of that position would not be obvious to a person skilled in the art; nevertheless, it is not scientifically conceivable that all compounds encompassed by this definition should have the desired activity. The use of cascading definitions for R<sub>5</sub> leads to macromolecules which may, for example, contain several pharmacophore groups no longer displaying the desired activity. Furthermore, since biological data is provided for only one compound (Example 4), the technical problem addressed by the present application is that of providing new chemical compounds. This cannot be considered to involve an inventive step,

since that problem is solved by any compound  
whatsoever.

The present application as a whole does not meet the  
requirements of PCT Article 33(3).

**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The scope of the subject matter covered by the words "heterocycles, heteroaryls", which appear in the claims, is unclear. They must be defined more specifically using the data mentioned in the description and indicating, in particular, the nature of the heteroatoms involved (PCT Article 6).

Claim 20 appears to be dependent on Claim 1. It should therefore refer clearly to Claim 1, which is currently not the case (PCT Article 6; Rule 13.4; and Examination Guidelines, Chapter III-3.4).